

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

TUMORES DO CORPO CAROTÍDEO

Margarida Pereira Peixoto

M

2018



ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

TUMORES DO CORPO CAROTÍDEO

MARGARIDA PEREIRA PEIXOTO

201204365

Margaridapeixoto.up@gmail.com

ORIENTAÇÃO: PROF. DOUTORA IVONE FERNANDES SANTOS DA SILVA

Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Angiologia e Cirurgia - Centro Hospitalar do Porto

Professora Associada do ICBAS

AFILIAÇÃO: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto, Portugal

Porto, maio de 2018

PROF. DOUTORA IVONE FERNANDES SANTOS DA
SILVA

A handwritten signature in black ink, reading "Ivone Fernandes Santos da Silva". The script is cursive and fluid, with the first name "Ivone" starting with a capital 'I' and the last name "Silva" ending with a stylized flourish.

MARGARIDA PEREIRA PEIXOTO

A handwritten signature in black ink, reading "Margarida Pereira Peixoto". The script is cursive, with the first name "Margarida" and last name "Peixoto" clearly legible. The signature is written in a slightly slanted position.

Porto, maio de 2018

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os tumores do corpo carotídeo são raros, mas constituem a forma de paragangliomas da cabeça e do pescoço mais comum. Apesar de frequentemente assintomáticos e benignos, o risco de progressão local e malignização tornam a cirurgia a primeira linha do tratamento. Contudo, a elevada morbidade cirúrgica, tem levado à investigação de técnicas endovasculares adjuvantes e testes genéticos.

OBJETIVOS: Pretende-se rever a literatura recente sobre aspetos fundamentais inerentes ao tumor do corpo carotídeo, nomeadamente a etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento, visando explorar os mais recentes avanços e questões controversas, ainda sob investigação. No final, em anexo, é exposto um caso clínico, para melhor entendimento desta temática.

MATERIAL E MÉTODOS: A bibliografia reportada tem como base de dados o arquivo biomédico internacional PubMed e o Google Académico, constituindo, na sua maioria, artigos científicos. O intervalo de datas de publicação cingiu-se aos últimos dez anos, excetuando alguns artigos citados por questões históricas. A bibliografia utilizada está redigida na língua inglesa e portuguesa. A propósito do tema, um caso clínico aprovado pela Comissão de Ética é sucintamente descrito.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: Os tumores do corpo carotídeo são raros e frequentemente benignos e assintomáticos. Contudo, a progressão local pode comprimir as estruturas neurovasculares adjacentes e originar sintomatologia ou pode ocorrer malignização, em 11% dos casos. O diagnóstico de primeira linha é a angiografia por subtração digital. A classificação de Shamblin tem como objetivo subdividir os tumores de acordo com a sua relação anatómica com os vasos, visando prever o risco de morbidade cirúrgica associada. Todavia, a sua eficácia está em debate. A excisão cirúrgica deve ser imediatamente recomendada, exceto nos doentes que beneficiam de radioterapia ou vigilância. Para diminuir a elevada morbidade cirúrgica, técnicas endovasculares, como a embolização pré-operatória, têm sido utilizadas, sendo ainda controversas. Os testes genéticos são recomendados, mas os seus elevados custos têm limitado a sua utilização. Têm sido propostas novas técnicas e algoritmos, de modo a incrementar a sua disponibilidade.

CONCLUSÃO: A elevada morbidade decorrente da excisão cirúrgica do tumor do corpo carotídeo tem um impacto crítico na vida dos doentes. Investigações recentes têm vindo a explorar metodologias de diagnóstico e técnicas endovasculares e de excisão cirúrgica que diminuam as complicações, no pós-operatório. Os testes genéticos têm também vindo a assumir um papel de maior relevância, uma vez que permitem um diagnóstico precoce de formas mais agressivas da doença.

PALAVRAS CHAVE: Carotid Body Tumor, Diagnosis, Treatment, Paraganglioma, Family

ABSTRACT

INTRODUCTION: carotid body tumors are rare neoplasm, although they represent the most common type of paraganglioma of the head and neck. Notwithstanding usually being asymptomatic and benign tumors, the risk of local progression and malignancy make surgical excision the gold standard therapeutic modality. Nevertheless, high surgical morbidity has led to the investigation of adjuvant endovascular techniques and genetic testing.

OBJETIVES: This literature review aims to clarify fundamental aspects inherent to the carotid body tumor, namely etiology, clinical diagnosis and treatment, in order to explore the most recent scientific breakthroughs and controversial questions under investigation. At the end of the article, a medical case is reported to provide a deeper understanding of this theme.

MATERIAL AND METHODS: the bibliography was based on research done in international databases, such as PubMed and Scholar Google, constituting, for the most part, research articles. The date range is comprised to the last ten years, except for a few articles cited for historical reasons. The articles are published in language and portuguese. Regarding the theme, a clinical case approved by the Ethics Committee is briefly described.

RESULTS AND DISCUSSION: carotid body tumors are rare, commonly benign and asymptomatic neoplasms. However, local progression may compress adjacent neurovascular structures, causing symptomatology, and there is also a slight risk of associated malignancy (11%). Digital subtraction angiography is considered the gold standard for diagnosis of these neoplasms. The Shamblin classification intends to subdivide the tumors according to their anatomical relationship with the adjacent vessels, to predict the risk of associated surgical morbidity. Nevertheless, its effectiveness is still under discussion. Surgical resections should be immediately recommended, except for patients who benefit from radiotherapy or wait and scan policy instead. The high cost of genetic tests represents a major limitation to their clinical use. New techniques and algorithms have been proposed to increase their availability.

CONCLUSION: The high morbidity resulting from the surgical procedure has a significant impact on patients' quality of life. Recent investigations have been exploring innovative diagnostic methodologies and endovascular and surgical resection techniques that could reduce complications in the postoperative period. Genetic testing has also come to play a major role, since it allows an earlier diagnosis of a more aggressive forms of the disease.

KEY WORDS: Carotid Body Tumor, Diagnosis, Treatment, Paraganglioma, Family

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC – Artéria Carótida Comum
ACE – Artéria Carótida Externa
ACI – Artéria Carótida Interna
COMT - Catechol-O-methyltransferase
CBCT – Cone Beam Computed Tomography
DSA – Digital Subtraction Angiography
DTPA - Diethylenetriaminepentaacetic acid
ePTFE - Expanded polytetrafluoroethylene
HIF – Hypoxia – Inducible Factor
LC-ECD – Liquid Chromatography Electron Capture Dissociation
LC-MS/MS - Liquid chromatography tandem-mass spectrometry
MAO – Monoamine Oxidase
MLPA - Multiplex ligation-dependent probe amplification
NBCA - n-butyl-2-cyanoacrylate
PHD – Prolyl – Hydroxylase
PVA - Polyvinyl alcohol
SDH – Succinate Dehydrogenase
SPECT/CT- Single-photon emission computed tomography
TAGM - Tris-acryl gelatin microspheres
TCC – Tumores do Corpo Carotídeo

ÍNDICE

Resumo.....	i
Abstract.....	iii
Lista de Abreviaturas.....	iv
Introdução.....	- 1 -
Métodos	- 2 -
O Corpo Carotídeo: Estrutura e Função	- 3 -
Feocromocitomas e Paragangliomas	- 4 -
Tumores do Corpo Carotídeo	- 6 -
1.1 Epidemiologia e Etiologia	- 6 -
1.2 Mutações na SDH: Mecanismos Moleculares de Carcinogénese.....	- 7 -
1.3 Manifestações Clínicas.....	- 9 -
1.4 Diagnóstico	- 11 -
1.5 Testes Genéticos	- 13 -
1.6 Classificação de Shamblin	- 16 -
1.7 Tratamento.....	- 20 -
1.7.1 Técnicas Endovasculares Adjuvantes à Ressecção Cirúrgica	- 20 -
1.7.2 Técnicas Cirúrgicas	- 24 -
1.8 Pós-Operatório e Complicações.....	- 26 -
1.9 Radioterapia.....	- 28 -
1.10 Vigilância Clínica (“Wait and Scan”).....	- 29 -
Conclusão	- 30 -
Anexos	- 31 -
Caso Clínico.....	- 31 -
Discussão do Caso Clínico.....	- 32 -
Poster Porto Vascular Conference 2018	- 34 -
Certificado Porto Vascular Conference 2018	- 35 -
Referências Bibliográficas.....	- 36 -

INTRODUÇÃO

Os tumores do corpo carotídeo, não obstante uma incidência de 1 em 30000, representam 65% dos paragangliomas da cabeça e do pescoço.

Etiologicamente, existem três formas, sendo a esporádica a mais comum, encontrada em 85% dos casos. Situações prolongadas de hipoxia estão na base da forma hiperplásica, a qual acomete sobretudo indivíduos que habitam em elevadas altitudes ou que apresentam patologias crônicas, tais como cardiopatia cianótica ou doença pulmonar obstrutiva crônica. A forma familiar está principalmente associada a mutações da enzima succinato desidrogenase, complexo enzimático integrante do ciclo de Krebs.

Apesar de usualmente assintomáticos e de curso benigno, podem progredir localmente e comprimir estruturas neurovasculares adjacentes, originando sintomatologia, ou sofrer transformação maligna, em 11% dos casos. Consequentemente, a excisão cirúrgica precoce permanece o *gold standard* do tratamento. Todavia, quando existe elevado risco de morbidade cirúrgica, alternativas como a radioterapia ou a vigilância estão recomendadas.

Devido à hipervascularidade característica desta neoplasia, técnicas endovasculares pré-operatórias têm sido consideradas, visando diminuir as perdas hemáticas e morbidade pós-cirúrgica associada. A embolização pré-operatória tem sido alvo de maior debate, dada a discordância entre diferentes estudos, quanto à eficácia e segurança da mesma.

Nos últimos anos, inúmeras investigações têm permitido a descoberta de novas mutações genéticas. A realização de testes genéticos para a sua detecção precoce tem implicações profundas no prognóstico do paciente e familiares, uma vez que determinadas mutações se encontram associadas a maior risco de multifocalidade e de malignidade.

MÉTODOS

A bibliografia utilizada para a revisão do presente artigo teve por base de dados o arquivo internacional PubMed, com as palavras chave Carotid Body Tumor, Diagnosis, Treatment, Paraganglioma, Family, e a ferramenta de pesquisa Google Académico, visando abranger informação de forma ampla e diversificada. O intervalo de datas de publicação cingiu-se aos últimos dez anos, excetuando escassos artigos mais antigos, cuja referência se deveu a questões relevantes de natureza histórica. Foi reiteradamente privilegiada a utilização de artigos originais. A bibliografia encontra-se limitada à língua inglesa e portuguesa.

Esta revisão integra, em anexo, um caso clínico, utilizado após aprovação da Comissão de Ética.

O CORPO CAROTÍDEO: ESTRUTURA E FUNÇÃO

O corpo carotídeo constitui um pequeno órgão localizado bilateralmente na parede posteromedial da bifurcação da artéria carótida comum.² É responsável pela detecção de hipoxia sistêmica e consequente resposta cardiovascular e hiperventilatória, visando prevenir o desenvolvimento de hipoxia celular.³ É composto por tecido quimiorrecetor paraganglionar, do qual fazem parte dois tipos de células: as tipo I (ou glômicas) e as tipo II (ou sustentaculares).³ As células do tipo I derivam da crista neural e exibem vários grânulos de secreção, que contêm neurotransmissores, tais como serotonina, norepinefrina, neurotensina, dopamina, entre outros.⁴ Por sua vez, as células do Tipo II encontram-se no tecido conjuntivo frouxo do corpo carotídeo, assemelhando-se a células gliais.⁵

Deste modo, quando ocorre diminuição da pressão parcial de oxigênio (hipoxia), aumento da pressão parcial de dióxido de carbono (hipercapnia) ou diminuição do pH (acidose), as células do Tipo I são estimuladas e libertam neurotransmissores que causam a despolarização dos nervos aferentes.⁶ No que concerne ao mecanismo celular de transdução de sinal para a libertação dos neurotransmissores, foram propostas duas hipóteses principais. A hipótese metabólica sugere que enzimas que contêm o grupo prostético heme atuam como sensores de oxigênio, tais como a Heme-Oxigenase 1 (HO-1) e a Óxido Nítrico Sintetase (NOS), sendo que a hipoxia inibe a formação de CO e NO, respetivamente, o que estimula a libertação de neurotransmissores. Por outro lado, a hipótese membranar, aludindo ao fenótipo neuronal das células do tipo I, refere que os canais de potássio constituem os sensores de oxigênio, sendo que a inibição dos mesmos pela hipoxia induz a despolarização celular e influxo de cálcio pelos canais de cálcio dependentes de voltagem, originando o efluxo de neurotransmissores que ativam as fibras nervosas eferentes.⁷

FEOCROMOCITOMAS E PARAGANGLIOMAS

O vocábulo 'paraganglioma' alude a tumores originários da paraganglia, a qual é constituída por um conjunto de células derivadas da crista neural embrionária que se divide em dois tipos diversos: células cromafins e não cromafins. Estes tumores podem surgir ao longo do extenso percurso de migração embriológica das células da crista neural, desde da base do crânio até ao pavimento pélvico.⁸ Quando se localizam na medula da suprarrenal, denominam-se feocromocitomas e consistem em tumores raros, compostos por células cromafins produtoras de catecolaminas. Quando estas são libertadas excessivamente na corrente sanguínea, provocam um quadro clínico marcado por crises hipertensivas, cefaleias, sudorese espontânea, palidez, palpitações, ansiedade ou ataques de pânico.⁹ Por outro lado, quando estes tumores surgem num contexto extra-adrenal, recorre-se à designação generalista de paragangliomas, os quais ocorrem maioritariamente em locais específicos, tais como no corpo carotídeo, foramen jugular, ouvido médio, região aórtico pulmonar, mediastino posterior e região abdominal para-aórtica, inclusive no órgão de Zuckerkandl, uma massa de células cromafins que se estende da artéria mesentérica superior até à bifurcação da aorta.¹⁰⁻¹²

A localização anatómica dos paragangliomas e o seu perfil secretor permitem a sua subcategorização em parassimpáticos e simpáticos. Tumores localizados nas regiões torácica, intrabdominal e pélvica têm origem na paraganglia simpática, estando associados à secreção de catecolaminas e apresentando maior risco de malignidade. Quando surgem na região da cabeça e do pescoço são originários da paraganglia parassimpática, sendo, na sua maioria, tumores não funcionantes, de crescimento lento e natureza geralmente benigna, conquanto alguns casos de desenvolvimento maligno estejam descritos na literatura.¹³

Em termos epidemiológicos, estas neoplasias são raras, com uma incidência de 2 a 8 milhões de casos por ano, surgindo mais frequentemente na faixa etária entre os 50 e 60 anos, com igual atingimento no género feminino e masculino. Não obstante se considerar, no passado, que somente 10% dos casos seriam familiares, atualmente, julga-se que cerca de um terço sejam hereditários.¹⁴ Na verdade, existem 6 mutações genéticas que se assumem como causas estabelecidas no desenvolvimento de feocromocitomas e paragangliomas, nomeadamente a mutação do proto-oncogene RET, que está na base da síndrome de Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 (NEM2); a mutação do gene VHL, que desencadeia a Síndrome von Hippel-Lindau; a mutação do gene NF1, relacionado com a Neurofibromatose tipo 1, igualmente conhecida por doença de von Recklinghausen e

mutações de genes que codificam subunidades da enzima succinato desidrogenase, nomeadamente a subunidade B (SDHB), a C (SDHC) e a D (SDHD).¹⁵ Nos últimos anos, foram identificados novos quatro genes que se julga estarem relacionados com uma maior predisposição para desenvolver estes tumores, designadamente SDHA, SDHAF2, MAX e TMEM127.¹⁶

TUMORES DO CORPO CAROTÍDEO

1.1 EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA

Os tumores do corpo carotídeo foram descritos, pela primeira vez, por von Haller, em 1743. Integram o grupo dos paragangliomas parassimpáticos, os quais representam somente 0,012% de todos os tumores do corpo. De todos os paragangliomas, 3% ocorrem na cabeça e no pescoço, sendo os locais mais prevalentes o corpo carotídeo, o foramen jugular, o nervo vago e ao longo do nervo glossofaríngeo e do seu ramo timpânico. Destes, os tumores do corpo carotídeo constituem a forma mais comum de paragangliomas da região da cabeça e do pescoço, representando 65% dos mesmos, sendo que 5% se localizam bilateralmente. Naturalmente, consistem num tipo de neoplasia extremamente rara, apresentando uma incidência inferior a 1 em 30000. ¹⁷⁻¹⁹

No que concerne à etiologia, existem três tipos de tumores do corpo carotídeo: esporádico, familiar e hiperplásico.¹⁹ A forma esporádica é a mais frequente, representando 85% de todos os tumores do corpo carotídeo. A idade média de diagnóstico verifica-se por volta dos 45 anos e atinge ligeiramente mais o sexo feminino.¹⁹ Relativamente à forma familiar, até 30% dos paragangliomas são causados por mutações em genes constituintes da enzima succinato desidrogenase e são herdados de forma autossômica dominante.¹⁸ Os tumores do corpo carotídeo de etiologia hiperplásica ocorrem com mais prevalência (até 10%) em doentes que vivem em locais de elevada altitude (1524m ou 5000 pés acima do nível do mar) ou que estão sujeitos a situações de hipoxia prolongada, tais como cardiopatia cianótica crónica ou doença pulmonar obstrutiva crónica. ^{20,21} Cerecer-Gil et al reportaram dois casos de habitantes em locais de elevada altitude com um paraganglioma da região da cabeça e do pescoço, que recorreu de forma rápida e agressiva. Assim sugeriram que a interação entre fatores genéticos e ambientais intervém na modificação do fenótipo neoplásico, uma vez que a hipoxia alterou o padrão de crescimento do tumor.

1.2 MUTAÇÕES NA SDH (FORMA TUMORAL FAMILIAR): MECANISMOS MOLECULARES DE CARCINOGENÉSE

A singularidade do complexo succinato desidrogenase (SDH) advém da dualidade da sua função, uma vez que intervém não somente no ciclo do ácido tricarboxílico, mas também na cadeia transportadora de eletrões, na qual a SDH é denominada de Complexo II.²³

Diferentes modelos foram propostos, visando explicar como mutações do complexo succinato desidrogenase (SDH), com perda de função do mesmo, desencadeiam um fenómeno neoplásico. Um dos modelos incide sobre o papel do succinato como mensageiro intracelular entre a mitocôndria e o citosol, outro enfatiza o aumento da produção de espécies reativas de oxigénio pela mitocôndria e há ainda quem destaque a hipermetilação de histonas e DNA. Estes eventos não são necessariamente mutuamente exclusivos.²⁴

Relativamente ao primeiro, este sugere que a disfunção da SDH motiva o acúmulo de succinato na mitocôndria e sua consequente difusão para o citosol, onde exerce um efeito inibitório sobre as enzimas Prolil-Hidroxilases (PHDs), as quais, por sua vez, intervêm na via do Fator induzível por Hipoxia (HIF). As proteínas HIF são fatores de transcrição que, quando se encontram na conformação ativa, originam heterodímeros compostos pela subunidade β , expressa de forma constitutiva, e pela subunidade α , esta existente em três diferentes formas (HIF1 α , HIF2 α e HIF3 α), induzível e altamente regulável pelas PHDs.²⁵ Numa condição de oxigenação adequada, as PHDs, enzimas sensíveis ao oxigénio e dependentes do substrato α -cetoglutarato e do ferro e ascorbato como cofatores, causam a hidroxilação de dois resíduos específicos de prolil do HIF α .²⁴ Estes dois resíduos formam um local de ligação para a proteína supressora tumoral von Hippel Lindau (pVHL), integrante do complexo ubiquitina ligase, que promove a poliubiquitinação e consequente degradação proteossomal do HIF α .²⁶ Deste modo, quando os níveis de oxigénio são altos, o HIF α é continuamente degradado. Todavia, em situações de hipoxia, a inibição das PHDs impede a hidroxilação do HIF α , possibilitando a sua estabilização e consequente migração para o núcleo. Neste local, forma um heterodímero ativo com o HIF β e induz a transcrição de inúmeros genes alvo, envolvidos na angiogénese, proliferação e sobrevivência celular e glicólise.^{24,27} Em suma, o primeiro modelo sugere que a inibição das PHDs pela acumulação de succinato gera um sinal semelhante a hipoxia, não obstante os níveis normais de oxigénio, fenótipo que se

denomina de pseudo-hipoxia.^{24,28} A ativação da via HIF e a resposta angiogénica subsequente, estão de acordo com o fenótipo altamente vascularizado do tumor.²⁴

1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

No que concerne às manifestações clínicas, dado o curso indolente da neoplasia do corpo carotídeo, esta é frequentemente assintomática e de difícil diagnóstico precoce. Porém, pode manifestar-se como uma massa indolor e de crescimento lento, localizada no triângulo anterior do pescoço, próxima ao ângulo da mandíbula, anteriormente ao músculo esternocleidomastoideu e ao nível do osso hióide.²⁹⁻³¹ De facto, a taxa média de crescimento tumoral estimada é de 1.0 mm/ano e o tempo médio de duplicação do volume tumoral consiste em 4,2 anos.³²

Ao exame físico é palpável uma massa de consistência elástica, que apresenta apenas mobilidade lateral e não no eixo longitudinal, denominado sinal de Fontaine, que reflete a adesão tumoral à bainha carotídea. Os tumores do corpo carotídeo podem ser pulsáteis, se transmitirem o pulso das carótidas, e, à auscultação, podem revelar um sopro sobre a massa, sendo que a ausência deste último não exclui o diagnóstico da neoplasia supracitada.^{19,33}

Não obstante o frequente caráter benigno, estes tumores podem progredir localmente e danificar estruturas adjacentes, nomeadamente os vasos carotídeos e nervos cranianos baixos, tornando-se sintomáticos, ou podem desenvolver características malignas.³⁴ A degeneração maligna é rara, tendo Neskey et al estimado uma taxa de 11%, consistente com a restante literatura.³⁵ Atualmente, os critérios indicativos de transformação maligna não se baseiam na avaliação histológica, mas na presença de metástases em tecido não-neuroendócrino.³⁶ Os gânglios linfáticos regionais constituem o local mais frequentemente afetado pela metastização. Metástases em órgãos distantes, como fígado, osso, rim, pulmões, mama, pâncreas e tireoide já foram referidas em estudos prévios.^{29,33}

Contrariamente à metastização, a invasão local dos tecidos é mais frequente, não estando correlacionada com um pior prognóstico ou uma maior taxa de desenvolvimento maligno.³⁵ Todavia, está associada a uma maior morbilidade, uma vez que é responsável por défices neurológicos, sobretudo ao nível dos nervos glossofaríngeo (IX par craniano) e vago (X), mas também do acessório (XI), hipoglosso (XII) e cadeia simpática cervical.

³¹Deste modo, podem surgir queixas de disfagia, decorrente da lesão de nervos envolvidos no processo da deglutição, tais como o vago, que intervém na função motora do palato mole, faringe, laringe e esófago e recebe input sensorial da laringe; o glossofaríngeo, cujas fibras aferentes transmitem o paladar do 1/3 posterior da língua, e o hipoglosso, que inerva a musculatura intrínseca e extrínseca da língua^{29,37}, assim como pela compressão extrínseca. Por sua vez, a lesão do nervo laríngeo recorrente, um ramo motor do X par

craniano que promove o movimento das cordas vocais, pode levar à paralisia destas, originando disfonia.^{37 38,39}

Por outro lado, os tumores do corpo carotídeo surgem também retratados, na literatura, como uma causa rara e reversível de síncope, uma vez que este sintoma melhora, após exérese cirúrgica.^{40,41} De facto, os episódios de síncope, secundários a estadios de hipoperfusão cerebral transitória (média de 12 s), são autolimitados e caracterizam-se pela perda espontânea de consciência e incapacidade de manutenção do tónus postural, que se traduz na queda do doente.^{42,43} O provável mecanismo inerente à síncope prende-se com a expansão tumoral e consequente estimulação mecânica permanente do seio carotídeo, originando a síndrome do seio carotídeo.⁴⁴ Fisiopatologicamente, esta pressão constante sobre os barorreceptores do seio carotídeo gera uma resposta aferente neurológica conduzida pelo nervo de Hering, ramo do glossofaríngeo, que termina no núcleo do trato solitário. Neste, origina-se uma resposta eferente conduzida pelo nervo vago, que induz bradicardia, inibe a condução cardíaca e reduz a contratilidade miocárdica. Além do mais, o bloqueio do sistema nervoso simpático também ocasiona vasodilatação.⁴⁵ Deste modo, a bradicardia e hipotensão estão na base dos episódios sincopais.⁴⁵

Outros sintomas como cefaleias, tonturas, parestesia hemifacial, odinofagia e rouquidão estão também retratados, na literatura.^{33,46} Alguns casos de síndrome de Horner foram também reportados, por compressão tumoral da cadeia simpática cervical.^{47,48}

1.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é baseado na história clínica, exame físico e métodos imagiológicos complementares.⁴⁹ A Angiografia de Subtração Digital (DSA) constitui a modalidade imagiológica *gold standard* para o diagnóstico do corpo carotídeo.⁵⁰ De facto, possibilita a visualização da circulação extracraniana e intracraniana, definindo a localização e tamanho tumorais, assim como a presença de vasos no interior neoplásico.^{50,51} Concomitantemente, pode realizar-se a embolização pré-operatória, um procedimento que visa a redução de hemorragia intraoperatória.⁵¹ No entanto, a DSA não permite a discriminação eficaz da aderência da neoplasia aos tecidos adjacentes. Além do mais, o seu carácter invasivo, acarreta risco de lesão vascular, embolismo ectópico e paragem cardíaca, em doentes com hipersensibilidade do seio carotídeo.⁵⁰

Assim, outras modalidades como o Eco-Doppler, a Tomografia Computorizada (TC), a angiografia por TC e a Ressonância Magnética são frequentemente utilizadas, uma vez que favorecem a visualização das aderências entre o tumor e os tecidos que o circunscrevem.^{29 51}

Com o progresso tecnológico, novas técnicas imagiológicas aparentam ser promissoras. A "*spiral CT angiography*", através da reconstrução vascular em 3D, promove a melhor perceção da relação entre a massa tumoral e os tecidos envolventes.⁵¹ Por sua vez, a Tomografia Computorizada de Feixe Cónico (CBCT), aplicada pela primeira vez em 2016, obteve resultados superiores a TC, revelando mais eficazmente estruturas de pequeno calibre e permitindo um melhor entendimento da relação entre o tumor e os vasos, o que poderá ter um impacto positivo na morbilidade cirúrgica.⁵²

Não obstante a diminuta incidência de TCC hipersecretores de catecolaminas, a realização do teste bioquímico está indicada para todos os doentes.⁵³ Importa salientar que, dado o carácter intermitente da secreção tumoral de catecolaminas, os testes plasmáticos e urinários para a deteção de noradrenalina e adrenalina são, geralmente, falíveis. Assim, ao invés, na análise bioquímica inicial dos paragangliomas, está recomendada a pesquisa de metanefrinas livres no plasma ou fracionados na urina.⁵⁴ A base teórica desta recomendação assenta em dois pontos da fisiologia metabólica das catecolaminas. Em primeiro lugar, importa salientar que o esvaziamento das catecolaminas das vesículas das células cromafins para o citoplasma permite a sua metabolização, pela enzima catecol-O-metiltransferase (COMT). Consequentemente, os metabolitos O-metilados da epinefrina e norepinefrina, respetivamente metanefrina e normetanefrina, são continuamente produzidos, num processo independente da secreção fisiológica e inconstante das catecolaminas. Relativamente ao segundo ponto, os nervos simpáticos,

local major do metabolismo das catecolaminas, não contêm a COMT e metabolizam a noradrenalina através da enzima monoamina oxidase (MAO), originando dihidroxifenilglicol, em vez das metanefrinas.⁵⁵ Devido a este fator, a metanefrina e a normetanefrina constituem marcadores relativamente específicos de neoplasias das células cromafins.⁵⁶

A análise das metanefrinas fracionadas, no plasma ou na urina, pode ser realizada através de três metodologias: cromatografia líquida com detecção eletroquímica (LC-ECD); cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa tandem (LC-MS/MS) e imunoensaios radio ou enzimáticos. Na verdade, a LC-ECD constitui o método bioquímico mais frequentemente usado, não obstante a crescente popularidade do método mais sensível LC-MS/MS.⁵⁷ Se o resultado for positivo, no período pré-operatório, será importante administrar bloqueadores alfa-adrenérgicos (fenoxibenzamina), para prevenir episódios de hipertensão por libertação de catecolaminas em excesso e, posteriormente, associar beta-adrenérgicos.⁵⁸

Uma vez que os testes genéticos não estão frequentemente disponíveis, é necessário excluir a possibilidade de doença multifocal ou metastática. Assim, devem ser realizados estudos imagiológicos anatómicos e funcionais. De facto, a cintigrafia com -metaiodobenzilguanidina marcada com iodo-123/131 e a cintigrafia com DTPA (ácido dietilenotriamina pentacético) marcado com 111-Índio-Pentatreótido são as mais utilizadas. Mais recentemente, a técnica híbrida SPECT/CT revelou-se mais vantajosa, por reunir informação morfológica e funcional.⁵⁹ Não obstante, as técnicas SPECT ainda apresentam baixa resolução e não permitem calcular o metabolismo da neoplasia, fatores que têm levado à utilização crescente da Tomografia por Emissão de Positrões (PET).^{59,60}

1.5 TESTES GENÉTICOS

Nos últimos anos, a identificação de novas mutações genéticas etiologicamente relacionadas com os paragangliomas da cabeça e do pescoço assinalou o progresso no entendimento deste tipo de neoplasias.⁶¹ Em 2002, um estudo realizado por Neuman et al evidenciou que 66 em 271 pacientes (24%) com um feocromocitoma não sindrómico, aparentemente esporádico, eram portadores de mutações nos genes RET, VHL, SDHD ou SDHB. Este resultado percentual elevado alterou o paradigma terapêutico dos Feocromocitomas/Paragangliomas, suscitando a recomendação de testes genéticos de rotina.

Na verdade, mutações na subunidade SDHB, associadas a um maior risco de transformação maligna, apresentam um padrão hereditário autossómico dominante.⁶² Todavia, expressam penetrância incompleta, tendo sido reportados valores de penetrância de 26% aos 48 anos, num estudo realizado numa família holandesa, e de 21% aos 50 anos, noutra investigação recente, por Rijken et al.^{62,63} Além do mais, mutações nas subunidades SDHD, SDHAF2 e MAX evidenciam imprinting materno. Consequentemente, a manifestação fenotípica neoplásica só se verifica nos indivíduos que herdaram a mutação pela via paterna.⁶⁴ Dada a penetrância incompleta e imprinting materno, portadores de mutações SDHx são frequentemente assintomáticos e apresentam história familiar negativa.

Deste modo, a análise genética deve ser considerada para todos os pacientes, incluindo os indivíduos com feocromocitoma/paraganglioma aparentemente esporádico.⁶⁵ A realização destes testes numa fase precoce é premente, dada a associação entre a mutação SDHD e a multifocalidade neoplásica e, sobretudo, devido ao maior risco de malignização relacionado com a mutação SDHB.⁶⁶

Contudo, a investigação genética de três das subunidades SDHx, nomeadamente SDHD, SDHB e SDHC, apresenta um custo dispendioso, limitando a disponibilidade da mesma. Por isso, têm sido propostos diversos algoritmos que visam beneficiar a relação custo – eficácia destes testes.⁶⁷

Num estudo realizado por Mannelli et al, determinou-se que a avaliação clínica do paciente e a história familiar são fatores determinantes na orientação da análise genética, assinalando quais os genes a ser primeiramente investigados. Assim, foi desenvolvido um algoritmo que incide, inicialmente, sobre a história familiar, a qual, uma vez positiva, direciona para a análise dum gene ou duma mutação específicos. Quando a história

familiar é negativa ou não informativa, devemos proceder à avaliação clínica, que se organiza em três subgrupos, nomeadamente lesões síndromicas, lesões múltiplas ou recorrentes e, por fim, FEO/PGs únicos e aparentemente esporádicos. Os autores recomendam a investigação genética orientada em todos os indivíduos até aos 50 anos, uma vez concluído que apenas 5% dos pacientes com idade superior à referida e neoplasia clinicamente caracterizada como esporádica apresentavam mutações.⁶⁸

Como metodologia alternativa, a técnica imunohistoquímica foi sugerida para a deteção da presença de mutações SDH.⁶⁹ Nederveen et al evidenciaram que a ausência fenotípica da proteína imunorreativa SDHB podia ser observada, independentemente da subunidade SDHx mutada (SDHB, SDHC ou SDHD) e do tipo de processo mutacional (missense, nonsense, splice site ou frameshift).⁷⁰ A carência duma única subunidade é suficiente para disromper a conformação e estabilidade do complexo enzimático integral, levando à perda da expressão imunohistoquímica da proteína SDHB.^{71 70}

Contrariamente ao estudo supracitado, Gil et al propôs a introdução duma categoria de coloração intermédia, além da positiva e negativa, denominada fracamente difusa (*weak diffuse*) e provavelmente associada à desintegração do complexo SDH. Esta modificação reduziu a variabilidade interobservador e evidenciou correlações com mutações específicas, nomeadamente SDHD e VHL.⁷² De facto, constatou-se uma forte associação entre a coloração '*weak diffuse*' da proteína SDHB e a mutação SDHD, possivelmente devido ao prejuízo do enovelamento enzimático, com alteração do padrão de coloração detetável.^{72,73} Assim, suscitou a recomendação, nos respetivos casos, da realização dum teste imunohistoquímico complementar direcionado para a proteína SDHD.^{72,74} Menos provável é a mutação VHL que pode estar na base desta coloração intermediária, atenuando a expressão da SDHB. Assim, e na ausência de mutação SDHx, a análise genética do VHL está recomendada.⁷⁴

Importa salientar que foram relatados seis casos particulares, sem mutações RET, NF1, VHL, SDHB, SDHC ou SDHD previamente comprovadas, cuja coloração imunohistoquímica obteve resultado negativo (ausência da proteína SDHB). Uma vez que cinco dos seis apresentavam um quadro clínico ou uma história familiar indicadora de feocromocitoma ou paraganglioma, é indagável a eficácia dos métodos de sequenciamento de DNA ou de MLPA utilizados, assim como a possibilidade de silenciamento epigenético.⁷⁰

A sensibilidade e especificidade do teste de coloração imunohistoquímica para a SDHB relatadas foram de 100% e 84% respetivamente.⁷⁰ Assim, os testes imunohistoquímicos podem favorecer a redução de custos, uma vez que 85% dos pacientes apresenta coloração positiva para a SDHB, dispensando testes genéticos

dispendiosos. Além do mais, quando negativos, orientam para o estudo de mutações SDHx, não necessitando de averiguar possíveis mutações nos genes VHL e RET.⁷² A desvantagem desta técnica prende-se com a necessidade de remoção do tecido tumoral para obtenção de amostras. A avaliação genética é, assim, realizada no pós-operatório, dado o elevado risco de se fazer biópsia ao TCC⁷⁰

1.6 CLASSIFICAÇÃO DE SHAMBLIN

Em 1971, foi inicialmente proposta uma classificação, por Shamblin et al, que visava subdividir os tumores do corpo carotídeo de acordo com a sua relação com as estruturas vasculares adjacentes, com base nos achados intraoperatórios e no exame macroscópico tumoral pós-cirúrgico. ^{1,75}Esta classificação é constituída por três grupos, sendo que o grupo I de Shamblin integra tumores bem localizados, não envolveres dos principais vasos adjacentes, e cuja ressecção pode ser executada sem trauma significativo da cápsula tumoral e da parede dos vasos. Por sua vez, as neoplasias do grupo II caracterizam-se pela aderência à adventícia vascular e envolvimento parcial da parede dos vasos, tornando a sua disseção mais difícil, ainda que possível. Por fim, o grupo III de Shamblin é composto por tumores de grande volume que revestem totalmente os vasos envolveres, impossibilitando a sua disseção cirúrgica, mesmo se realizada por um cirurgião vascular experiente. ^{75,76}Consequentemente, estes podem necessitar de ressecção da artéria carótida interna (ACI), com subsequente reconstrução vascular. ⁷⁷

Diversos estudos estabeleceram uma relação de proporcionalidade direta entre o tamanho da neoplasia e o envolvimento circundante dos vasos pela mesma, evidenciando que tumores de grande volume são, geralmente, pertencentes a grupos mais elevados da classificação de Shamblin. ⁷⁸ De facto, Lim et al reportaram um diâmetro tumoral médio de 2,3 cm, nos grupos I e II de Shamblin, e de 4 cm, na classificação III de Shamblin. ⁷⁶ De forma similar, outro estudo revelou que os grupos I e II de Shamblin apresentavam um tamanho médio de 3 cm, sendo a média do grupo III superior, respetivamente de 4,7 cm. ⁷⁹No entanto, Arya et al concluíram que o tamanho tumoral não se encontra necessariamente relacionado com aquele que consideram o critério mais decisivo para a atribuição da classificação de Shamblin, nomeadamente a morbilidade vascular cirúrgica, em particular da artéria carótida interna (ACI). Assim, assinalaram que alguns dos tumores mais pequenos integravam o grupo III de Shamblin e que o tumor de maiores dimensões (6,3 cm) foi totalmente removido, com preservação da ACI, pertencendo ao grupo II. ¹ Deste modo, conquanto haja uma maior probabilidade de tumores de volume superior circunscreverem os vasos, esta relação não é linear. A posição tumoral também é determinante, sendo que um tumor incluso na adventícia, mesmo que pequeno, pode mais fácil e precocemente envolver os vasos circundantes, comparativamente a uma neoplasia inserida no espaço periadventício. ¹

Por outro lado, na literatura, foi também demonstrada uma correlação entre o grupo de Shamblin e dois fatores da intervenção cirúrgica, nomeadamente a perda de volume

sanguíneo e o tempo. Um estudo reportou uma perda média de 280 mL de sangue, na ressecção de tumores dos grupos I e II de Shamblin, e de 700 mL, na subclassificação III, associados a tempos médios de intervenção de 240 min e 420 min (incluindo o tempo de reconstrução da ACI), respetivamente.⁷⁶ Noutra investigação, foram registados valores ligeiramente inferiores, com perdas sanguíneas médias de 240 mL, em Shamblin I e II, e 580 mL em Shamblin III, assim como tempos de intervenção de 150 min e 260 min, respetivamente.⁷⁹ Em contrapartida, Ozay et al não encontraram diferenças significativas, quanto as perdas sanguíneas, entre os diversos grupos de Shamblin.⁷⁷

Além de se correlacionar com um maior risco de complicações intraoperatórias, um grau superior da classificação de Shamblin parece também estar associado com o aumento da incidência de complicações neurovasculares, no pós-operatório.⁷⁸ Em termos neurológicos, imediatamente após a intervenção cirúrgica, um estudo revelou que 39% dos pacientes desenvolveram défices nos pares cranianos, particularmente ao nível do nervo vago, do seu ramo laríngeo recorrente e do nervo hipoglosso, sendo que todos integravam o grau III de Shamblin.⁷⁶ De modo semelhante, foi reportada uma incidência de défices neurológicos periféricos precoces de 56%, cujo aumento se verificou em graus mais elevados da classificação de Shamblin. Todavia, importa destacar que a percentagem de permanência (após 18 meses) da morbilidade neurológica é reduzida, tendo uma investigação evidenciado um valor de 17%, com sintomas de disfonia e disfunção da deglutição, e outra apenas 7%.^{78,80} Paralelamente ao grau III de Shamblin, e intrinsecamente relacionado com este, o diâmetro tumoral também foi proposto como preditor do risco de morbilidade neurológica pós-cirúrgica, tendo Makeieff et al sugerido um cut off de 4 cm e Lamblin et al 3,2 cm.^{80 78}

No que concerne às complicações vasculares, foi reportada uma incidência de complicações de 0%, nos grupos I e II, e de 15%, no grupo III de Shamblin, com necessidade de reconstrução vascular em 28,5%.⁸⁰ Semelhantemente, outros referiram ter realizado reconstrução da ACI em 23% dos pacientes, sendo que todos pertenciam à subclassificação III de Shamblin.⁷⁶

De modo global, as complicações mais graves, nomeadamente paralisias neurológicas permanentes e lesões vasculares intra e pós-operatórias, ocorrem em 14% dos casos, sendo que a maioria integra o grupo III de Shamblin e possui mais de 4cm de diâmetro.⁸⁰ Todavia, e não obstante todos os resultados supracitados, um estudo recente reportou que a classificação de Shamblin permite a antevisão de complicações intra-operatórias (tempo de intervenção, perdas de sangue, a eficácia na ressecção tumoral completa, etc.), mas não é significativa para a previsão de morbilidade pós-operatória.⁸¹

Por sua vez, Luna – Ortiz et al denotaram ainda que a ausência dum critério que indicasse a relação do contacto entre o tumor e o vaso constituía um fator limitante, uma vez que esta é determinante para prever a necessidade de sacrifício vascular. Consequentemente, sugeriram a introdução duma classificação de Shamblin modificada, que subdivide o grau III em IIIa e IIIb. O IIIa caracteriza-se segundo a definição original do grupo III. Já o IIIb integra todos os tumores que, independentemente do seu tamanho e do grau de confinamento do vaso, evidenciam infiltração da parede vascular, a qual, visualmente, se traduz na perda duma linha branca (espaço avascular) entre o tumor e a artéria. Em 100% destes tumores do grupo IIIb, ocorreu lesão vascular, evidenciando que estes pacientes requerem ressecção e reconstrução vascular mais frequentemente.⁸²

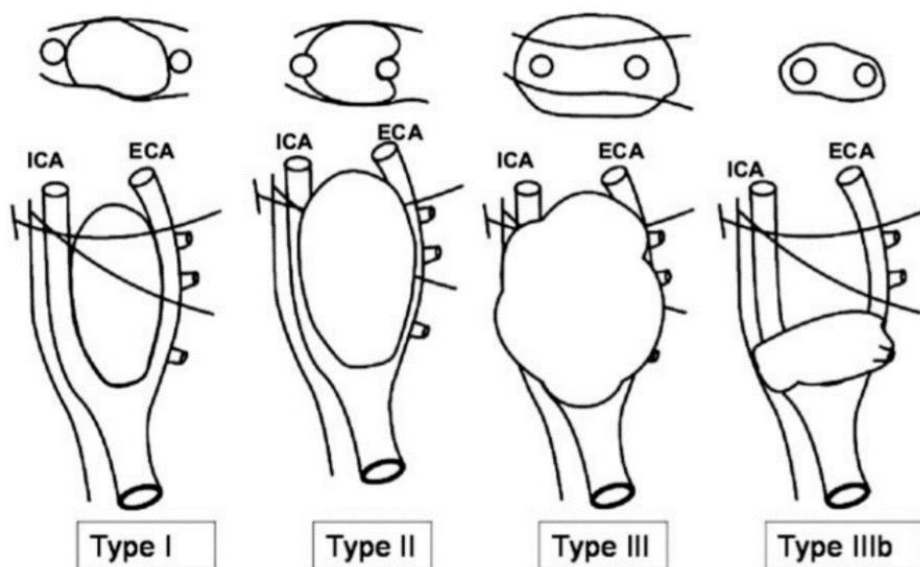


Figura 1 Classificação de Shamblin modificada

Fonte: adaptado de ¹

Relativamente à metodologia, Arya et al intentaram investigar a utilização da ressonância magnética (MR) na previsão precisa do grupo de Shamblin, ao invés de aguardar pela sua determinação somente durante a cirurgia. Traçando-se duas retas com origem comum no centro da ACI até aos dois locais de interseção das bordas do tumor com o perímetro da artéria (ver figura 1), obtém-se um ângulo. Os autores concluíram que os tumores do grupo I originam um ângulo inferior ou igual a 180°; no grupo II, o ângulo é superior a 180° e inferior a 270° e, por fim, no grupo III, restam os de ângulo superior a 270°. Quando o valor é superior a 180°, uma vez que o sistema regista o ângulo inferior,

é necessário subtrair o valor obtido a 360°. De facto, este método demonstrou uma eficácia de 100%, na previsão da subclassificação de Shamblin, embora deva ser salientado que somente 8 pacientes foram analisados.¹

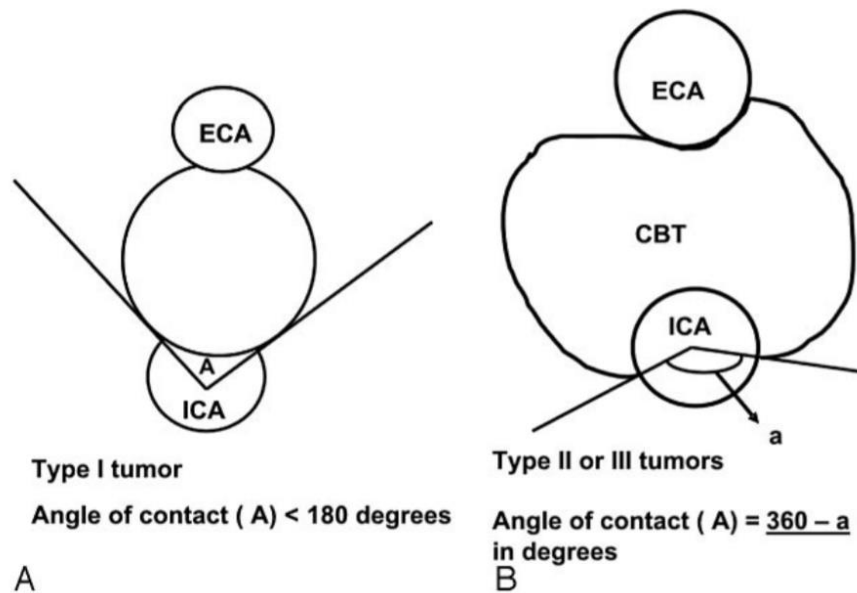


Figura 2 Medida do ângulo circunferencial de contacto entre a ACI e o TCC

Fonte: adaptado de ¹

1.7 TRATAMENTO

O tratamento dos tumores do corpo carotídeo compreende técnicas endovasculares pré-operatórias, a resseção cirúrgica, com ou sem revascularização, a radioterapia, externa ou estereotáxica, e a simples vigilância do doente.⁸³ De facto, a decisão terapêutica integra diversos fatores, tais como: a idade do doente e comorbilidades; a extensão tumoral; a morbilidade antecipada do tratamento; a multicentralidade tumoral e as preferências do doente e do médico.^{84 85}

1.7.1 Técnicas Endovasculares Adjuvantes à Resseção Cirúrgica

1.7.1.1 Embolização Pré-Operatória

Não obstante o progresso recente das técnicas diagnósticas, anestésicas e cirúrgicas, a resseção dos tumores do corpo carotídeo ainda constitui uma cirurgia de alto risco.⁸⁶ Deste modo, as intervenções endovasculares têm vindo a assumir um papel preponderante, na preparação pré-cirúrgica deste tipo de tumores hipervasculares.⁸⁷ Em particular, nalguns casos, tem-se recorrido à embolização pré-operatória, principalmente em tumores de grandes dimensões, de modo a diminuir o volume hemorrágico diminuindo as complicações. Todavia, a necessidade da embolização pré-operatória, o agente embólico mais indicado e as complicações associadas à mesma são ainda questões em debate.⁸⁶

Inicialmente, importa avaliar a necessidade de o doente realizar embolização, sendo que Power et al sugeriu que os tumores de diâmetro superior a 4cm, os que envolvem a ACI e os que se encontram acima da segunda vértebra cervical ou da linha da mandíbula poderiam beneficiar desta técnica endovascular.⁸⁸ Por sua vez, Kakkos et al recomendam o auxílio da embolização pré-operatória em tumores com mais de 5 cm de diâmetro, que pertencem à subclassificação III de Shamblin ou que se alongam significativamente em direção ao crânio.⁸⁹

Nos doentes selecionados, deve realizar-se um estudo angiográfico pré-cirúrgico, para observar as estruturas vasculares adjacentes à neoplasia e o fluxo sanguíneo colateral, pelo círculo de Willis, de modo a verificar a segurança da embolização.⁸⁶ De seguida, é necessário proceder-se à anestesia local e administração de heparina, visando

um tempo de coagulação ativado entre 200s e 300s. A monitorização da função cerebral por eletroencefalografia está também reportada.^{86,90} Usualmente, é executada punção femoral retrógrada, permitindo a colocação de um introdutor para cateter 5 Fr. De seguida, um cateter de diagnóstico 5 Fr é introduzido até à ACC ipsilateral ao tumor. Aqui, deve ser realizada uma injeção de contraste radiopaco, para confirmar a ausência de anastomoses entre a artéria oftálmica e a ACE, que podem levar a perdas visuais, aquando da embolização.⁹¹ O cateter de diagnóstico deve prosseguir até à ACE, realizando-se nova angiografia, de modo a averiguar quais os vasos que nutrem a neoplasia. De facto, alguns estudos reportam a artéria faríngea ascendente como o vaso nutridor mais comum.^{88,91} Nesta fase, a visualização de vasos nutridores próximos da ACI, predizendo um elevado risco de migração do êmbolo para a circulação desta última, e a existência de múltiplas anastomoses, que complicam a identificação dos vasos que nutrem a neoplasia, constituem impeditivos à realização da pré-embolização.⁷⁶ Não se verificando as anteriores situações, devem ser colocados microcateteres nos vasos nutridores selecionados, provenientes da ACE e com largura suficiente para o procedimento.⁸⁸ De seguida, injeta-se o material embólico, em pulsos síncronos com a sístole.⁹¹ Deve-se iniciar com partículas de tamanho reduzido, o qual deve ser aumentado progressivamente até interromper o fluxo sanguíneo ou ocorrer refluxo de contraste para o microcateter.^{88,91} Por fim, é efetuado novo estudo angiográfico para avaliar a eficácia da embolização e o estado da ACI.⁸⁸ A comparação entre os angiogramas prévio e posterior ao procedimento permite a quantificação subjetiva da percentagem de desvascularização da neoplasia, sendo considerado um êxito quando se atinge uma oclusão quase completa, com um “blush” residual inferior a 15%.⁸⁶ Subsequentemente, a resseção cirúrgica deve ser realizada dentro das 48h que sucedem a pré-embolização, de modo a reduzir o risco de revascularização, os fenómenos de arteriogénese, com recrutamento de vasos colaterais e mais importante a reação inflamatória localizada.⁸⁶

Quanto às questões controversas, para o sucesso do procedimento, é fundamental selecionar o material embólico mais adequado. Este existe na forma de partículas (microsféricas de gelatina tris-acrílico (TAGM), álcool polivinílico (PVA) e Gelfoam), na forma líquida (*N-butil-2-cianocrilato* (NBCA)) e um polímero de álcool de etileno-vinil suspendido em dimetilsulfóxido e tântalo (Onyx)) e na forma de coil.^{92,93} De facto, agentes como o PVA e as TAGM possuem a capacidade de penetrar mais profundamente no leito vascular que nutre o tumor. Em contrapartida, apresentam radiolucência, exigindo a utilização de contraste para a determinação da eficácia da embolização.⁹² Assim, pode atrasar a perceção de complicações, tais como a migração indesejada da partícula para outra artéria.⁹⁴ Num estudo, utilizaram PVA, para a embolização da pequena vasculatura, combinado

com Gelfoam, para a oclusão de vasos de maior diâmetro, alcançando a desvascularização tumoral, em 76% dos casos.⁸⁶ Contrariamente ao PVA, o NBCA, um agente líquido que rapidamente polimeriza, é radiopaco e oclui os vasos de modo permanente, não dispersando, ao longo do tempo. Todavia, a polimerização demasiado rápida pode constituir uma limitação, se não houver diluição suficiente para alcançar os vasos desejados.^{92,93} Por outro lado, o Onyx, revela-se ainda mais vantajoso, uma vez que, quando o dimetilsulfóxido se difunde, o polímero vai precipitando lentamente do exterior para o interior da neoplasia, promovendo uma embolização extensa e profunda das artérias que nutrem o tumor. Deste modo, requer também um menor número de cateterizações arteriais, relativamente aos restantes agentes embólicos. Além do mais, como a injeção deste material processa-se de forma lenta, podendo até ser interrompida para avaliação angiográfica, a utilização de Onyx permite um maior controlo do procedimento.⁹⁰

Diversos estudos aclamam o benefício da pré-embolização como ferramenta adjuvante da cirurgia ao TCC, evidenciando maior simplicidade da resseção, redução das perdas intra-operatórias de sangue, assim como encurtamento do tempo de intervenção e de permanência hospitalar.^{95 86} Analogamente, Power et al reportaram que esta intervenção endovascular, nos grupos II e III de Shamblin, além de segura, contribuiu para a redução das perdas hemáticas (263mL, no grupo pré-embolizado vs 599 mL, no grupo controlo) e simplificou a resseção cirúrgica (97% vs 82%). Não obstante, não evidenciou diferenças significativas na diminuição da morbilidade neurológica, temporária ou permanente, após a cirurgia.⁸⁸

Porém, a utilização da pré-embolização é ainda controversa, dada a sua associação a alguma morbilidade, nalguns casos, severa. Entre as complicações major, destacam-se a embolização involuntária da vasa nervorum com consequente paralisia de nervos cranianos e o extravasamento do material embólico para a circulação intracraniana, resultando num acidente vascular cerebral.^{91,96}

1.7.1.2 Stent Coberto na Artéria Carótida Externa

Alguns artigos tem vindo a demonstrar a vantagem da introdução dum stent coberto na ACE, visando a desvascularização tumoral, face à técnica de embolização pré-operatória.^{97,98} A argumentação recai sobre a capacidade superior do stent em excluir vasos nutridores do tumor, mesmo os mais pequenos e não visíveis ao exame angiográfico, apesar de continuar a existir alguma vascularização colateral.⁹⁷ Além do mais, constitui um

procedimento mais célere, não demandando a identificação individual e injeção morosa de material embólico em cada vaso nutridor, e não apresenta risco de extravazamento do êmbolo.⁹⁸

Não obstante o aparente benefício da colocação do stent na ACE, o relato de escassos casos clínicos não permite uma conclusão bem evidenciada, sendo necessária uma investigação mais aprofundada.

1.7.2 Técnicas Cirúrgicas

A excisão cirúrgica completa do TCC é ainda considerada o *gold standard* do tratamento deste tipo de neoplasia.⁹⁹ A base desta recomendação prende-se com o risco de progressão do tamanho tumoral e consequente envolvimento de estruturas neurovasculares adjacentes, dificultando a ressecção, assim como com o potencial de transformação maligna.¹⁰⁰

Durante a cirurgia, é importante monitorizar a pressão venosa central e avaliar o estado hemodinâmico, de modo a manter a pressão arterial em níveis adequados. Quando necessário, dever-se-á recorrer à fluidoterapia. Por sua vez, o estado neurológico deve ser supervisionado, através de eletroencefalografia, potenciais evocados somatossensitivos, eco-Doppler transcraniano ou oximetria cerebral.¹⁰¹

A exposição da neoplasia é usualmente obtida através duma incisão oblíqua, ao longo do bordo anterior do músculo esternocleidomastóideu.^{76,88} Posteriormente, é crucial efetuar o controlo proximal e distal de determinados vasos, tais como a ACI, ACE e ACC e proceder à laqueação dos vasos que irrigam o tumor. Por sua vez, os nervos hipoglosso, vago e laríngeo recorrente devem também ser expostos e salvaguardados, evitando a sua manipulação.^{76,88} A disseção da massa deve ser efetuada segundo o plano subadventício, sugerido por Gordon Taylor, visualmente descrito como uma linha branca, que se interpõe entre os vasos e o tumor.^{102,103} Apesar de constituir um tecido relativamente avascular, a hemorragias esporádicas podem ser controladas com cauterização bipolar. A técnica convencional prevê a iniciação da disseção tumoral ao nível da bifurcação carotídea, com progressão no sentido caudal-craniano.¹⁰⁴

Todavia, não obstante a laqueação dos vasos nutritivos e disseção caudal-craniana, ainda existe uma acentuada morbilidade neurológica, associada à cirurgia.¹⁰⁵ Assim, van der Bogt et al sugeriram a iniciação da disseção no sentido inverso, crânio-caudal, permitindo a ligação mais precoce da artéria faríngea ascendente, que se insere na face craniana tumoral e é considerada a principal artéria que irriga o TCC.¹⁰⁵ De facto, o estudo supracitado e outro, de Paridaans et al, reportaram um volume médio de perdas hemáticas de 281 mL e 129 mL, respetivamente, contrastando positivamente com o valor médio reportado na literatura de 682 mL.^{105,106} Além do mais, esta técnica alternativa favorece também a identificação antecipada da maioria dos nervos cranianos adjacentes, nomeadamente o facial (VII), glossofaríngeo (IX), vago (X), laríngeo recorrente e hipoglosso (XII), diminuindo a morbilidade pós-operatória.³⁴ Deste modo, diversos estudos reportaram baixas taxas de défice neurológico permanente, nomeadamente de 8,8%,¹⁰⁷ 7,1%¹⁰⁵ e 0%¹⁰⁶, significativamente menores que os valores de 23%⁷⁶ e 30%¹⁰⁸, em

investigações que recorreram à técnica convencional. Em suma, a técnica crânio-caudal prioriza a diminuição das perdas hemáticas intraoperatórias, visando a redução da morbidade pós-operatória. Assim, minora a necessidade de técnicas com um objetivo similar, como a embolização pré-operatória e a laqueação proximal da ACE.¹⁰⁶

Doentes que se inserem nos graus II e III de Shamblin apresentam maior risco, muitas vezes com necessidade de reconstrução vascular.³⁴, com laqueação da ACE e revascularização a ACI através da colocação dum enxerto.^{34,105} . Por vezes pode se necessário um shunt carotídeo de modo a assegurar a manutenção do fluxo sanguíneo cerebral.^{109,110} Relativamente aos enxertos, estudos reportam o uso de material autólogo (veia safena e veia femoral superficial) ou de membranas de origem sintética (Politetrafluoetileno expandido – ePTFE).^{111 34} He et al defenderam a utilização de enxertos de ePTFE, devido à sua superfície não trombogénica e ausência de episódios de rejeição e carcinogénese.¹¹² Kroker et al declararam a mesma preferência, dada o maior risco das veias autógenas se tornarem ectasiadas.¹¹³

Alternativamente às técnicas cirúrgicas supracitadas, Spinelli et al desenvolveram uma nova abordagem para os doentes de graus II e III de Shamblin, visando diminuir as perdas hemáticas e a morbidade neurológica. Assim, clamparam a porção proximal da ACE, impedindo o fluxo anterógrado para a neoplasia. De igual modo, clamparam as artérias tiroideia superior, lingual, facial, ACE distal e faríngea ascendente, bloqueando a circulação retrógrada para o TCC. Deste modo, permitiram a disseção segura e praticamente sem perdas hemáticas, ao longo do plano subadventício.¹⁰⁰

1.7.3 Pós-Operatório e Complicações

No período pós-operativo, deve ser efetuado um exame imunohistoquímico da peça operatória. Histologicamente, os paragangliomas revelam células grandes de núcleo alargado e hipercromático envolto por um citoplasma anfofílico.¹¹⁴ Estas coram positivamente para a cromogranina e sinaptofisina, assim como para marcadores de diferenciação neuroendócrina, nomeadamente enolase neuro-específica e CD56. As células de suporte revelam reatividade à proteína S-100.¹¹⁵⁻¹¹⁷ De igual modo, é necessário analisar os gânglios linfáticos ressetados, uma vez que constituem os local mais frequente de metastização.^{118,119}

Após a resseção, tempo médio de permanência hospitalar reportado num estudo é de 4,4 dias, valor semelhante aos 4,7 dias evidenciados noutra investigação.^{118,120} De facto, tal como previamente mencionado, está associado a diversas complicações vasculares e neurológicas, tornando fundamental a monitorização dos pacientes. Amato et al relataram apenas 0,48% de mortes e um total de 48,32% de lesões neurológicas, das quais somente 17,28% foram permanentes.¹²¹ Hua et al reportaram complicações neurológicas, como rouquidão e tosse, em pacientes de grau III de Shamblin. Todavia, evidenciaram total alívio sintomático, ao fim dum mês, após terapêuticas farmacológicas de recuperação da função dos nervos, com dexametasona e mecobalamina.¹²² Num estudo, 16,6% dos doentes evidenciam paralisia duma corda vocal.¹²³ A lesão do vago ou do seu ramo laríngeo recorrente pode causar esta paralisia unilateral e consequente insuficiência da glote, podendo levar a disфонia, tosse, aspiração e pneumonia.¹²⁴ A abordagem terapêutica inclui fonoterapia e laringoplastia por medialização com injeção de ácido hialurónico.^{2,118}

Quanto às complicações vasculares, em 27,84% dos casos, ocorre lesão artérias (ACE é a mais frequentemente afetada), evidenciando um risco de acidente vascular cerebral de 2,4% e de 5,9% em diferentes estudos.^{121,125}

Outra complicação, a resseção bilateral de tumores do corpo carotídeo, está fortemente associada à síndrome de falência do reflexo barorreceptor (BFS), ocorrendo em 66% dos casos. Após a excisão do segundo tumor, desenvolvem-se os seguintes sintomas: cefaleias, hipertensão, taquicardia, ansiedade e tonturas na posição ortostática.¹²⁶ Recentemente, Limberg et al comprovaram a intervenção dos quimiorreceptores, enquanto intermediários na dessensibilização dos reflexos barorreceptores pela hipoglicemia. De facto, nos doentes operados, a hipoglicemia induzida resultou em pressões arteriais sistólicas e médias inferiores às do grupo controlo. Assim, os

quimiorrecetores são determinantes para o aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, em situações de hipoglicemia.¹²⁷

1.7.4 Radioterapia

Enquanto o propósito da ressecção cirúrgica consiste na cura, a radioterapia tem como objetivo o controlo tumoral, a longo prazo, manifestado pela ausência de progressão tumoral. Após este tratamento, a neoplasia apresenta-se, usualmente, na forma duma massa residual e assintomática, que pode gradualmente regredir, embora quase nunca desapareça na totalidade.⁸⁵

As indicações para realização de radioterapia abrangem neoplasias de grande volume associadas a um elevado risco de morbilidade cirúrgica, nomeadamente hemorragia e lesão de nervos cranianos, assim como casos de recorrência.^{83,85} Além do mais, incorporam também situações de multicentralidade paraganglionar, visando prevenir défices nervosos bilaterais. De facto, a multifocalidade nos paragangliomas da cabeça e pescoço é verificada em 10% a 20% dos casos esporádicos e em até 80% dos casos familiares, sendo mais frequentemente verificada na síndrome paraganglionar 1 (PGL 1), associada a mutações da subunidade SDHD.⁸⁴ Estão reportados alguns casos raros de tumores do corpo carotídeo concomitantes com paragangliomas jugulo-timpânicos ou vagais síncronos, nos quais foi demonstrada igual eficácia da radioterapia no controlo tumoral destes últimos dois, sem a elevada morbilidade que caracteriza a sua ressecção cirúrgica.^{128,129} Por outro lado, numa situação de bilateralidade de tumores do corpo carotídeo e na ausência de qualquer outro tipo de paraganglioma craniocervical, primeiramente, está indicada a ressecção cirúrgica da neoplasia de menor volume, uma vez que apresenta menor risco de lesão neurológica. Posteriormente, se não se verificar paralisia de nervos cranianos ipsilateralmente ao local de intervenção, existe indicação para ressecção do tumor contralateral, após um intervalo mínimo de 6 meses, que visa prevenir a lesão bilateral dos barorreceptores. Todavia, uma vez verificadas complicações neurológicas, o tumor do corpo carotídeo subsistente deve ficar apenas sob vigilância ou ser sujeito a radioterapia, para controlo da progressão.^{53,84,130}

Em suma, a principal vantagem da radioterapia, não obstante o seu carácter não curativo, prende-se com um menor risco de défices neurológicos permanentes associados, comparativamente à ressecção cirúrgica.⁸⁴ Porém, importa não descurar as complicações agudas inerentes a esta modalidade terapêutica, sendo que a irradiação da região craniocervical pode incorrer com perda de paladar, xerostomia, disfagia, odinofagia, dermatite, fibrose subcutânea e hipotiroidismo.¹²⁹ Além do mais, dada a sua qualidade paliativa, a potencial transformação maligna da neoplasia é uma realidade premente e a ineficácia na obtenção de controlo tumoral pode levar à sua progressão e consequente dificuldade da ressecção cirúrgica.⁸⁴

1.7.5 Vigilância Clínica (“Wait and Scan”)

A observação clínica e imagiológica, denominada ‘wait and scan’, pode ser considerada, em casos específicos, dado o curso indolente desta neoplasia. Assim, constitui uma abordagem a ponderar, nas seguintes situações: pacientes idosos com diversas comorbidades e um tumor do corpo carotídeo assintomático, de pequenas dimensões; doentes com tumores recorrentes, após intervenção cirúrgica ou radioterápica, e casos de multifocalidade paraganglionar bilateral, especialmente quando a resseção dum dos tumores culminou na lesão do vago ou hipoglosso. ⁸⁴Todavia, esta abordagem terapêutica deve ser constantemente confrontada com a radioterápica e respetiva diminuta morbilidade, uma vez que a progressão tumoral, por falta de intervenção, pode resultar em danos neurológicos potencialmente mais duradouros. ⁸⁵

CONCLUSÃO

Devido à sua hipervascularidade e localização crítica, estando envolto pelos vasos carotídeos e nervos cranianos, a excisão do tumor do corpo carotídeo está associada a elevada morbidade, podendo ter um impacto nefasto na vida dos doentes. Deste modo, investigações recentes são realizadas com o intuito de prever e minorar as complicações associadas à terapêutica.

Estudos sobre a Classificação de Shamblin e a sua capacidade de determinar o risco cirúrgico são ainda contraditórios, tendo sido proposta uma classificação modificada mais eficaz. Além do mais, têm sido realizados esforços para identificar o grau tumoral de Shamblin através de metodologias imagiológicas pré-operatórias, ao invés de aguardar pela sua determinação durante a cirurgia.

A investigação de técnicas endovasculares tem vindo a assumir um papel preponderante na abordagem pré-operatória dos tumores do corpo carotídeo, uma vez que permitem a redução do elevado volume de perdas hemáticas e diminuem o risco cirúrgico. Todavia, a embolização pré-operatória é ainda um tema controverso, dada a contradição de resultados evidentes na literatura, quanto ao benefício da sua utilização. De facto, o risco de migração do êmbolo para a circulação intracraniana assume-se como uma desvantagem major desta técnica. Não obstante, importa ressaltar que a utilização de novos materiais embólicos mais seguros, como o Onyx, e o surgimento de técnicas alternativas, como a introdução dum stent coberto na artéria carótida externa, prefiguram um progresso na abordagem a este tipo de neoplasia.

A formulação de novos algoritmos e metodologias de análise genética é de extrema relevância, pois a disponibilidade universalizada destes testes permitirá o diagnóstico precoce de tumores mais agressivos.

Não obstante a baixa incidência tumoral dificultar as investigações, é premente continuar a aprofundar o estudo desta neoplasia, pois pequenos progressos na eficácia do diagnóstico e tratamento podem melhorar significativamente a qualidade de vida do doente.

ANEXOS

CASO CLÍNICO

Mulher de 69 anos, com obesidade mórbida (IMC=40) e antecedentes de síndrome vertiginosa e doença cardíaca isquêmica.

Medicada com ácido acetilsalicílico e mononitrato oral (Monoket), foi admitida para cirurgia eletiva de excisão completa de tumor do corpo carotídeo direito.

Realizou angiografia por TC (ver figuras 3 e 4), que revelou lesão ocupante de espaço, inserida na bifurcação carotídea do lado direito e desviante das carótidas, grau II de Shamblin, com contornos bem definidos, captação intensa e heterogênea do contraste e dimensões 2,5x2,2 cm. O plano de clivagem com o músculo esternocleidomastóideu (lateralmente) e o osso hioide (medialmente) encontrava-se preservado. Além do mais, a pesquisa de metanefrinas urinárias obteve resultado negativo.

Foi submetida a excisão completa do corpo carotídeo, iniciando-se com cervicotomia oblíqua, ao longo do bordo anterior do esternocleidomastóideu do lado direito. Após disseção do platisma e feixe vasculonervoso cervical, identificou-se e isolou-se a ACC, ACE e ACI. Os nervos hipoglosso e vago foram igualmente isolados. Durante o procedimento, foi efetuada eletrocoagulação para controlo hemostático. A intervenção ocorreu sem intercorrências.

O estudo histológico da peça operatória confirmou o diagnóstico de paraganglioma, revelando positividade para os marcadores imunohistoquímicos sinaptofisina e cromogranina.

No pós-operatório imediato, apresenta sintomatologia de dor ocular, revelando úlcera de exposição na córnea direita. Quadro ocular resolvido com Anestocil, oclusão do olho durante 24 horas e lubrificação, sem complicações associadas. Após quatro dias, refere sensação de queimor cervical, sem alterações ao exame físico. Neuropatia tratada com Neurobion e Lyrica, com melhoria da sintomatologia.

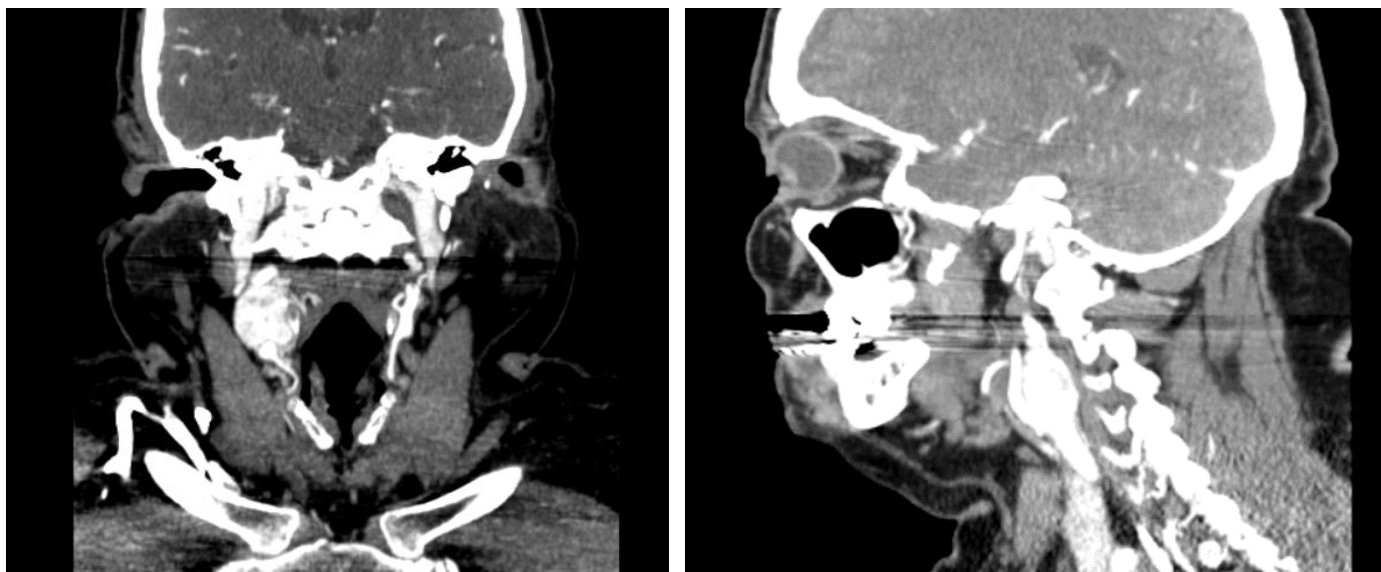


Figura 3 Cortes Coronal e Sagital - Angio TC cervical



Figura 4 Corte transversal Angio TC cervical

DISCUSSÃO DO CASO CLÍNICO

Os tumores do corpo carotídeo são neoplasias raras, não obstante representarem a maioria dos paragangliomas da cabeça e do pescoço. A incidência desta neoplasia no sexo feminino é ligeiramente superior à do sexo masculino (1.9:1).¹³¹ Nos tumores de origem genética, derivados de mutação no gene SDH, a idade média de diagnóstico reportada é de 38,0 anos e, nas restantes formas etiológicas, de 50,3 anos.¹³² Devido à idade da doente e ao facto da forma tumoral esporádica ser a mais frequente¹³³, é provável constituir essa a base etiológica. Todavia, mesmo nos casos aparentemente esporádicos, deve ser considerada a análise genética, devido ao risco de multifocalidade e transformação maligna dos tumores familiares.^{65,66}

Quanto às manifestações clínicas, o tumor do corpo carotídeo pode estar na base da síndrome vertiginosa, devendo ser considerado como diagnóstico diferencial.¹³⁴

Os tumores de grau II de Shamblin caracterizam-se por envolver parcialmente as paredes dos vasos, o que dificulta a sua disseção, não obstante esta ser exequível sem necessidade de revascularização.¹³⁵ Neste caso, realizou-se uma exérese tumoral completa, com preservação da ACI, estando de acordo com a literatura.

Relativamente ao período pós-operatório, este está associado a uma alta incidência de complicações neurológicas e vasculares, sendo fundamental vigiar possíveis défices focais dos nervos cranianos.¹⁰⁷ Todavia, importa salientar que somente uma minoria desses casos de neuropatia se tornam permanentes.¹²¹ De facto, a paciente evidenciou alterações neurológicas, nomeadamente a sensação de queimação cervical, que resolveram com a terapêutica de regeneração nervosa.

Apesar da morbilidade associada à excisão cirúrgica deste tipo de neoplasia hipervascular e ao facto deste tumor integrar o grau II de Shamblin, que poderia ter complicado a ressecção, podemos concluir que se tratou dum caso de sucesso.

TUMORES DO CORPO CAROTÍDEO

Margarida Peixoto, Ivone Silva

Introdução

Os tumores do corpo carotídeo constituem a forma mais comum de paragangliomas da região da cabeça e do pescoço, representando 65% dos mesmos.[1] Todavia, têm incidência inferior a 1 em 30000.[2] Estes tumores são mais frequente no sexo feminino, com uma idade média de diagnóstico por volta dos 45 anos.[3][1] Apresenta um curso indolente e geralmente benigno.[3] Contudo, pode progredir e comprimir estruturas neurovasculares adjacentes, sendo recomendada intervenção precoce.[4]

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, de 69 anos, com obesidade mórbida (IMC=40) e antecedentes de síndrome vertiginosa e doença cardíaca isquémica, medicada com AAS e mononitrato oral. No decurso do estudo das vertigens, foi diagnosticado um tumor do corpo carotídeo direito. Não apresentava sintomatologia sugestiva de tumor secretor e a pesquisa de metanefrinas urinárias encontrava-se negativa. A angioTAC revelou lesão abrangida pela bifurcação carotídea direita, Grau II de Shamblyn com contornos bem definidos, captação intensa e heterogênea do contraste e dimensões 2,5x2,2 cm. Foi realizada excisão tumoral completa. O estudo anatomopatológico confirmou o diagnóstico de paraganglioma. No pós-operatório imediato, revela úlcera de exposição da córnea direita, sendo medicada com Anestocil, lubrificação e oclusão do olho direito. Quadro resolveu, sem complicações. Quatro dias depois, refere sensação de queimadura cervical, tratada com Neurobion e Lyrica. Atualmente, encontra-se assintomática.



Discussão

Não obstante a evolução das técnicas imagiológicas, a ausência frequente de sintomatologia leva a um diagnóstico tardio da neoplasia do corpo carotídeo. Todavia, quando diagnosticado, o *goldstandard* terapêutico consiste na ressecção cirúrgica, podendo ocorrer uma incidência significativa de complicações neurovasculares e hemorragia intra-operatória.[5][6] Por sua vez, recorre-se à classificação de Shamblyn para prever, parcialmente, o risco de complicações vasculares pós-operatórias. No grau I, existe pouca adesão tumoral à carótida, estando associado a pouca morbilidade; no grau II, os vasos estão parcialmente circundados pelo tumor e, no grau III, o envolvimento dos vasos é completo, sendo usualmente necessária reconstrução vascular [7] Atualmente, existe controvérsia quanto à eficácia da embolização pré-operatória. Alguns defendem que esta facilita a disseção e diminui o tamanho tumoral e das perdas hemáticas, enquanto outros alegam risco aumentado de acidente vascular cerebral por partículas embólicas.[8]

Bibliografia

1. Bungert, A., Oikarinen, M., & Jell-Cajado, M. (2017). Bilateral carotid body tumor resection in a female patient. *International Journal of Surgery Case Reports*.
2. Galfonso, G., Shamblyn, L., Senaida, S., & Al, e. (2015). Multidisciplinary Management of Carotid Body Tumors in a Tertiary Urban Institution. *International Journal of Vascular Medicine*.
3. Kaganawa, L., Kikuchi, T., Kikuchi, E., Yabuta, S., & Yabuta, K. (2015). Carotid Body Tumors: The Journal of Craniofacial Surgery.
4. Saito, A., Oikarinen, M., Arita, S., Arita, G., & Arita, M. (2012). Carotid Body Tumors and Our Surgical Approaches. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*.
5. Zhang, T., Jiang, W., Li, Y., Li, B., & Yamakawa, T. (2012). Preoperative Approach in the Surgical Management of Carotid Body Tumors. *Annals of Vascular Surgery*.
6. Gad, A., Sayed, M., Elwan, H., Foad, F., & Al, e. (n.d.). Carotid Body Tumors: A Review of 25 Years Experience in Diagnosis and Management of 56 Tumors. *Annals of Vascular Diseases*.2014.
7. Oikarinen, M., Saito, A., Panichak, S., & Mader, I. (2012). Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification. *Clinica*.
8. Lim, L., Kim, J., Kim, S., & L, S. (2010). Surgical Treatment of Carotid Body Paragangliomas: Outcomes and Complications According to the Shamblyn Classification. *Clinical and Experimental Otolaryngology*.

PORTO VASCULAR CONFERENCE 2018

The poster "TUMORES DO CORPO CAROTÍDEO" by the authors Margarida Peixoto and Ivone Silva, was in exhibition as E-Poster in Porto Vascular Conference 2018, held in Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, on the 17th to 19th May 2018.



ARMANDO MANSILHA MD, PHD, FEBVS
PVC 2018 CHAIRMAN



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arya S, Rao V, Juvekar SaD, A. K. Carotid Body Tumors: Objective Criteria to Predict the Shamblin Group on MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology*2008.
2. Lim J-Y, Kim J, Kim SH, al e. Surgical Treatment of Carotid Body Paragangliomas: Outcomes and Complications According to the Shamblin Classification. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*2010.
3. López-Barneo J, Ortega-Sáenz* P, Pardal R, Pascual AaP, J. I. Carotid body oxygen sensing. *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL*2008.
4. Fujita T, Kanno T, Kobayashi S. *The Paraneuron*. Tokyo: Springer-Verlag; 1988.
5. Kumar P, Prabhakar NR. Peripheral Chemoreceptors: Function and Plasticity of the Carotid Body. *Comprehensive Physiology* 2012.
6. Nurse CA. Neurotransmission and neuromodulation in the chemosensory carotid body. *Autonomic Neuroscience*2005.
7. eers C, Wyatt CN, Evans AM. Mechanisms for acute oxygen sensing in the carotid body. *Respiratory Physiology & Neurobiology*2010.
8. Feng N, Zhang W-Y, Wu X-T. Clinicopathological analysis of paraganglioma with literature review. *World Journal of Gastroenterology*2009.
9. Kantorovich V, Eisenhofer GaP, K. PHEOCHROMOCYTOMA: AN ENDOCRINE STRESS MIMICKING DISORDER. *Annals of the New York Academy of Sciences*2009.
10. Chetty R. Familial paraganglioma syndromes. *Journal of Clinical Pathology*2010.
11. Hemalatha AL, Avadhani GK, Anoosha K. Extra- Adrenal Silent Retroperitoneal Paraganglioma: Report of a Rare Case. *Journal of Clinical and Diagnostic Research for doctors*2014.
12. Kahraman D, Goretzki PE, Szangolies M, Schade H. Extra-adrenal pheochromocytoma in the organ of Zuckerkandl: diagnosis and treatment strategies. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2011.
13. Pacak KaT, S. H. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endotext*2018.
14. Almeida Ferreira M, Vilaverde J. A genética dos feocromocitomas e paragangliomas. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2014.
15. Wieneke JA, Smith A. Paraganglioma: Carotid Body Tumor. *Humana Press Journals*. 2009.
16. Lefebvre M, Foulkes WD. Pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: genetics and management update. *Current Oncology*. 2014.
17. Gad A, Sayed A, Hussei E, al e. Carotid Body Tumors: A Review of 25 Years Experience in Diagnosis and Management of 56 Tumors. *Annals of vascular diseases*. 2014.
18. J. Fruhmman J, Geig JB, Konstantiniuk P, Cohnert TU. Paraganglioma of the Carotid Body: Treatment Strategy and SDH-gene. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2013.
19. Burgess A, Calderon M, Jafif-Cojab M. Bilateral carotid body tumor resection in a female patient. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2017.
20. Burgess A, Calderon M, Jafif-Cojab M, al e. Bilateral carotid body tumor resection in a female patient. *International Journal of Surgery* 2017.
21. Hensen E, Bayley, JP. Recent advances in the genetics of SDH-related paraganglioma and pheochromocytoma. *Familial Cancer*2011.
22. Cerecer-Gil N, F, LE, Llamas, FJ, Lara, M. Mutation of SDHB is a cause of hypoxia-related high-altitude paraganglioma. *Clinical Cancer Research*2010.

23. Van Vranken JG, K. BD, Dephoure N, P. Gygi SP, al e. SDHAF4 Promotes Mitochondrial Succinate Dehydrogenase Activity and Prevents Neurodegeneration. *Cell Metabolism - Cell Press*. 2014.
24. Bardella, C., Pollard PJ, Tomlinson I. SDH mutations in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*. 2011.
25. Martin-Puig S, Tello D, Aragonés J. Novel perspectives on the PHD-HIF oxygen sensing pathway in cardioprotection mediated by IPC and RIPC. *Frontiers in Physiology*. 2015.
26. Jr WGK, Ratcliffe PJ. Oxygen Sensing by Metazoans: The Central Role of the HIF Hydroxylase Pathway. *Molecular Cell* 2008.
27. Amorim-Pires D, J. P, Lima J. Hypoxia Pathway Mutations in Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Cytogenetic and Genome Research*. 2016.
28. Kluckova K, DA. T. Metabolic implications of hypoxia and pseudohypoxia in pheochromocytoma and paraganglioma. *Cell and Tissue Research*. 2018.
29. Şanlı A, Öz K, Aydurhan E, Aydın S, Altın GaE, Mehmet. Carotid Body Tumors and Our Surgical Approaches. *Indian Journal of Otolaryngology Head Neck Surgery*. 2012.
30. Mesquita Junior N, Santos Silva R, al e. Carotid body tumor (paraganglioma): report of two cases treated surgically. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2016.
31. Khan FH, Yousuf KMaS, Mishraz. Carotid Body Tumor: Experience from a Tertiary Care Hospital. *Journal of Vascular Medicine & Surgery*. 2015.
32. Burgess A, Calderon M, Jafif-Cojab M, Jorge DaB, R. Bilateral carotid body tumor resection in a female patient. *Internal Journal of Surgery Case Reports*. 2017.
33. Kaygusuz I, Karlidag T, Keles E, al e. Carotid Body Tumor: Clinical Features *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2015.
34. Guercio d, Narese D, Ferrara D, Butrico L, Padricelli AaP, M. Carotid and Vagal Body Paragangliomas. *Translatinal Medicine @UniSa*. 2013.
35. Neskey DM, Hatoum G, Modh R, C, F., al e. Outcomes after Surgical Resection of Head and Neck Paragangliomas: A Review of 61 Patients. *Skull Base*. 2011.
36. Demir T, Uyar I, Demir HB, Sahin M, and Gundogdu G. Five-Year Follow-Up of a Patient with Bilateral Carotid Body Tumors after Unilateral Surgical Resection. *The American Journal of case Reports*. 2014.
37. Erman AB, Kejner AE, B.S. H, Norman D., Feldman EL. Disorders of Cranial Nerves IX and X. *Seminars in Neurology* 2009.
38. Waldman SD. *Pain Review*: Saunders (Elsevier); 2009.
39. Prasad SC, Nikhil T, Pallavi, Prasad KC. Paragangliomas of the Head & Neck: the KMC experience. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2011.
40. Li W, Yang LaHL. A Rare Case of Carotid Body Tumor Presenting with Internal Carotid Artery Blood Supply and Carotid Sinus Syndrome. *Chinese Medical Journal*. 2016.
41. Beigi AA, Ashtari F, Salari MaN, R. Convulsive syncope as presenting symptom of carotid body tumors: Case series. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2013.
42. da Silva RMFL. Syncope: epidemiology, etiology, and prognosis. *Frontiers of Physiology*. 2014.
43. Goyal PaM, M. S. Syncope in older adults. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2016.
44. da Gama AD, and Cabral GM. Carotid body tumor presenting with carotid sinus. *Journal of Vascular Surgery* 2010.
45. Toorop RJ, Scheltinga MR, Moll FL, . Bleys RL. Anatomy of the carotid sinus nerve and surgical implications in carotid sinus syndrome. *Journal of Vascular Surgery* 2009.
46. Lone GN, Shah AP, Malik PA, al e. Carotid Body Tumors: Surgical Management and Review of Patients Over 10 Years. *Indian Journal of Vascular & Endovascular Surgery* 2016.
47. Elsharawy MA, Alsaif H, Elsaid A. Management of sizeable carotid body tumor: Case report and review of literature. *Avicenna* 2013.

48. Park SJ, Kim YS, Cho HR, al e. Huge carotid body paraganglioma. *Journal of the Korean Surgical Society*2011.
49. Casarim ALM, Tincani AJ, Negro A, al e. Carotid body tumor: retrospective analysis on 22 patients. *Sao Paulo Medical Journal*2014.
50. Ma D, Liu M, Yang H, al e. Diagnosis and surgical treatment of carotid body tumor: A report of 18 cases. *Journal of Cardiovascular Disease Research*2010.
51. Hua Q, Z. X, J, Y. Diagnosis and surgical treatment of carotid body tumor: A retrospective analysis of 58 patients. *Oncology Letters*2017.
52. Cui L, G. G, Ye L, al e. An evaluation on novel application of cone-beam CT imaging with multi-volume technique in carotid body tumor. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*2016.
53. Dixon JL, A, M. D., Bohannon WT, Buckley CJ, L, T. C. Surgical management of carotid body tumors: a 15-year single institution experience employing an interdisciplinary approach. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2016.
54. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, al e. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*2014.
55. James M. *Anaesthesia for Patients with Endocrine Disease*. Cape Town, South Africa: OXFORD University Press; 2010.
56. Fraker LD. *Endocrine Tumors, An Issue of Surgical Oncology Clinics of North America*. Pennsylvania: Elsevier; 2016.
57. BÍLEK R, ZELINKA T, VLČEK P, al e. Deconjugated Urinary Metanephrine, Normetanephrine and 3-Methoxytyramine in Laboratory Diagnosis of Pheochromocytoma and Paranganglioma. *PHYSIOLOGICAL RESEARCH*2015.
58. Colen TY, Mihm FG, . Mason TP, al e. Catecholamine-Secreting Paragangliomas: Recent Progress in Diagnosis and Perioperative Management. *Skull Base*2009.
59. Taïeb D, Neumann H, Rubello, D., al e. Modern nuclear imaging for paragangliomas: beyond SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*2012.
60. E. S, I.E. D, Xekouki P, al e. SPECT and 18F-FDG PET/CT imaging of multiple paragangliomas and a growth hormone-producing pituitary adenoma as phenotypes from a novel succinate dehydrogenase subunit D mutation. *Clinical Nuclear Medicine*2014.
61. Sridhara SK, Yener M, Hanna EY, et al. Genetic Testing in Head and Neck Paraganglioma: Who, What, and Why? *Journal of Neurological Surgery part B - Skull Base*2013.
62. Hes FJ, Weiss MM, Woortman SA, al e. Low penetrance of a SDHB mutation in a large Dutch paraganglioma family. *BMC Medical Genetics*2010.
63. NR, J. A., Niemeijer ND, Jonker MA, et al. The penetrance of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHB germline mutation carriers. *Clinical Genetics*2017.
64. Bayley J, Oldenburg AR, Nuk J, al e. Paraganglioma and pheochromocytoma upon maternal transmission of SDHD mutations. *BMC Medical Genetics*2014.
65. Fakhry N, N-S, P, Barlier-Seti A, Giorgi R, Giovanni A, Zanaret M. Cervical paragangliomas: is SDH genetic analysis systematically required? *European Archive Otorhinolaryngology*2008.
66. Burnichon N, Rohmer V, Amar L, al e. The Succinate Dehydrogenase Genetic Testing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*2009.
67. Neumann HPH, Erlic Z, Boedeker CC, al e. Clinical Predictors for Germline Mutations in Head and Neck Paraganglioma Patients: Cost Reduction Strategy in Genetic Diagnostic Process as Fall-Out. *American Association for Cancer Research*2009.
68. Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, al e. Clinically Guided Genetic Screening in a Large Cohort of Italian Patients with Pheochromocytomas and/or Functional or Nonfunctional Paragangliomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*2009.

69. Korpershoek E, Favier J, Jose Gaal J, al e. SDHA Immunohistochemistry Detects Germline SDHA Gene Mutations in Apparently Sporadic Paragangliomas and Pheochromocytomas. *Journal of clinical endocrinology metabolism*2011.
70. Nederveen FHv, G, J., Favier J. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and phaeochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *The Lancet - oncology*2009.
71. Guzy RD, Sharma B, Bell E, al e. Loss of the SdhB, but Not the SdhA, Subunit of Complex II Triggers Reactive Oxygen Species-Dependent Hypoxia-Inducible Factor Activation and Tumorigenesis. *Mollecular and Cellular Biology*2008.
72. Gill AJ, Benn DE, Chou A, al e. Immunohistochemistry for SDHB triages genetic testing of SDHB, SDHC, and SDHD in paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. *Human Pathology*2010.
73. Castelblanco E, Santacana M, Joan Valls J, al e. Usefulness of Negative and Weak–Diffuse Pattern of SDHB Immunostaining in Assessment of SDH Mutations in Paragangliomas and Pheochromocytomas. *Endocrine Pathology* 2013.
74. SANTI R, RAPIZZI E, CANU L, al e. Potential Pitfalls of SDH Immunohistochemical Detection in Paragangliomas and Phaeochromocytomas Harboring Germline SDHx Gene Mutation. *ANTICANCER RESEARCH*2017.
75. SHAMBLIN WR, ReMINE WH, SHEPS SG, HARRISON EG. Carotid Body Tumor (Chemodectoma) Clinicopathologic Analysis of Ninety Cases *The American Journal of Surgery*1971.
76. Lim JK, J., Kim SH. Surgical Treatment of Carotid Body Paragangliomas: Outcomes and Complications According to the Shamblin Classification. *Clinical Experimental Otorhinolaryngology*2010.
77. Ozay B, Kurc E, Orhan E, al e. Surgery of Carotid Body Tumour: 14 Cases in 7 Years. *Acta Chirurgica Belgica*2016.
78. Lamblin, E., Atallah I, Reyt E, al e. Neurovascular complications following carotid body paraganglioma resection. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*2016.
79. Zhang T, Jiang W, Li Y, Li B, Yamakawa T. Perioperative approach in the surgical management of carotid body tumors. *Annals of Vascular Surgery* 2012.
80. Makeieff M, Raingeard I, P. Alric P, al e. Surgical Management of Carotid Body Tumors. *Annals of Surgical Oncology*2008.
81. Law Y, Chan Y, and Cheng S. Surgical management of carotid body tumor – Is Shamblin classification sufficient to predict surgical outcome? *SAGE Journals*2017.
82. Luna-Ortiz K, Rascon-Ortiz M, Villavicencio-Valencia V, Herrera-Gomez A. Does Shamblin's classification predict postoperative morbidity in carotid body tumors? A proposal to modify Shamblin's classification. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*2006.
83. Haddad P. Carotid Body Tumors: Radiotherapy as an Alternative Approach. *Acta Medica Iranica*. 2012.
84. Alvarez-Morujo RJ, Ruiz MAA, Serafini DP, al e. Management of multicentric paragangliomas: Review of 24 patients with 60 tumors. *Wiley Online Library*. 2015.
85. Gilbo P, Morris CG, Amdur RJ, al e. Radiotherapy for Benign Head and Neck Paragangliomas: A 45-Year Experience. *Wiley Online Library*. 2014.
86. Li J, Wang S, Zee C, Yang J, Chen W, al e. Preoperative Angiography and Transarterial Embolization in the Management of Carotid Body Tumor: A Single-Center, 10-Year Experience. *Neurosurgery*2010.
87. Elhammady MS, Wolfe SQ, Ashou R, Farhat H, Moftakhar R, al e. Safety and efficacy of vascular tumor embolization using Onyx: is angiographic devascularization sufficient? *Journal of Neurosurgery*2010.
88. Power AH, .Bower TC, Kasperbauer J, al e. Impact of preoperative embolization on outcomes of carotid body tumor resections. *Journal of Vascular Surgery*2012.

89. Kakkos SK, Reddy DJ, Shepard ADea. Contemporary presentation and evolution of management of neck paragangliomas. *JOURNAL OF VASCULAR SURGERY*2009.
90. Gore P, Theodore N, Brasiliense L. The utility of onyx for preoperative embolization of cranial and spinal tumors. *Neurosurgery*2008.
91. White JB, L, M. J., J. Cloft HJ. Endovascular embolization of paragangliomas: A safe adjuvant to treatment. *Journal of Vascular and Interventional Neurology*2008.
92. Elhammady MS, Wolfe SQ, Ashour R, al e. Safety and efficacy of vascular tumor embolization using Onyx: is angiographic devascularization sufficient? *Journal of Neurosurgery*2010.
93. Lazzaro MA, Badruddin A, Os Zaidat OO, al e. Endovascular Embolization of Head and Neck Tumors. *Frontiers in Neurology*2011.
94. Fang QR, He XY, Li XF, al e. Comparative efficacy of Glubran and polyvinyl-alcohol particles in the embolization of meningiomas. *International Journal of Neuroscience*2016.
95. Vogel TR, Mousa AY, Dombrovskiy VY. Carotid body tumor surgery: management and outcomes in the nation. *Vascular and Endovascular Surgery: SAGE Journals*2009.
96. Trojanowski P, Roman T, Szymańska2 A, al e. Preoperative embolisation of carotid body paraganglioma. *Progress in Medicine*2017.
97. Tripp, H.F., Fail PS, Beyer MGCGA. New approach to preoperative vascular exclusion for carotid body tumor. *Journal of Vascular Surgery*2003.
98. J.M. S, Lustgarten JJ, Karr SB, Cahan JI. Successful devascularization of carotid body tumors by covered stent placement in the external carotid artery. *Journal of Vascular Surgery*2008.
99. Galyfos G, Stamatatos I, Kerasidis S, I. S, al e. Multidisciplinary Management of Carotid Body Tumors in a Tertiary Urban Institution. *International Journal of Vascular Medicine*2015.
100. Spinelli F, Massara M, La Spada, M., al e. A simple technique to achieve bloodless excision of carotid body tumors. *Journal of Vascular Surgery*.
101. Kavakli ASa, N. K. Anesthetic approaches in carotid body tumor surgery. *Northern Clinics of Istambul*2016.
102. -TAYLOR G. ON CAROTID TUMOURS. *THE BRITISH JOURNAL OF SURGERY* 1940.
103. BOSCARINO G, PARENTE E, MINELLI F, FERRANTE A, al e. An evaluation on management of carotid body tumour (CBT). A twelve years experience. *Il Giornale di Chirurgia*2014.
104. Kavakli ASaO, N. K. Anesthetic approaches in carotid body tumor surgery. *Northern Clinics of Istambul*2016.
105. van der Bogt KEA, Mark-Paul FM, Peeters V, van Baalen JM, al e. Resection of Carotid Body Tumors Results of an Evolving Surgical Technique. *Annals of Surgery*2008.
106. Paridaans MPM, van der Bogt KEA, Jansen JC, al e. Results from Craniocaudal Carotid Body Tumor Resection: Should It be the Standard Surgical Approach? *European Society for Vascular Surgery*2013.
107. Sen I, Stephen E, Malepathi K, al e. Neurological complications in carotid body tumors: A 6-year single-center experience. *Journal of Vascular Surgery*2013.
108. O'Neill S, O'Donnell M, Harkin D, Loughrey M, Lee BaB, P. A 22-Year Northern Irish Experience of Carotid Body Tumours. *Ulster Medical Society*2011.
109. Zeng G, Zhao J, Ma y, al e. Resection of Carotid Body Tumors and the Additional Choice of Intraoperative Shunt in Complicated Tumors. *Annals of Vascular Surgery*2012.
110. Miao B, Lu Y, Pan X, al e. Carotid Artery Resection and Reconstruction With Expanded Polytetrafluoroethylene for Head and Neck Cancer. *The Laryngoscope*2008.

111. Mourad M, Saman M, Stroman D, al e. Evaluating the role of embolization and carotid artery sacrifice and reconstruction in the management of carotid body tumors. *Laryngoscope*2016.
112. He X-B, Li J-J, Chen Y-H, al e. Treatment of recurrent head and neck carcinoma involving the carotid artery: carotid reconstruction with ePTFE graft. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*2011.
113. Kroeker TRaOB, J. C. Carotid resection and reconstruction associated with treatment of head and neck cancer. *Baylor University Medical Center Proceedings*2011.
114. Fang H-Q, Yang J, Zhang F-F, al e. Clinicopathological features of gastric glomus tumor. *World Journal of Gastroenterology*2010.
115. So JS, Epstein JI. GATA3 expression in paragangliomas: a pitfall potentially leading to misdiagnosis of urothelial carcinoma. *Modern Pathology*2013.
116. Wienek JA, Smith A. Paraganglioma: Carotid Body Tumor. *Head and Neck Pathology*2009.
117. Lloyd RV. Adrenal cortical tumors, pheochromocytomas and paragangliomas. *Modern Pathology* 2010.
118. Shrestha U. Neurological Complications in Surgical Management of Carotid Body Paragangliomas. *Journal of Institute of Medicine*2013.
119. Mediounia A, Ammaria S, Wassef M, al e. Malignant head/neck paragangliomas. Comparative Study. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*2014.
120. Economopoulos KP, Aspasia A, al e. Adjunct endovascular interventions in carotid body tumors. *Journal of Vascular Surgery* 2015.
121. B. A, Serra R, Fappiano F, al e. Surgical complications of carotid body tumors surgery: a review. *International Angiology* 2015.
122. Hua Q, Xu Z, Jiang, Y. Diagnosis and surgical treatment of carotid body tumor: A retrospective analysis of 58 patients. *Oncology Letters*2017.
123. Şanlı A, Kürşad Ö, Ayduran E, al e. Carotid Body Tumors and Our Surgical Approaches. *Indian Journal of Otolaryngology Head Neck Surgery*2010.
124. Friedman AD, J.A. B, Heaton JT. Early versus late injection medialization for unilateral vocal cord paralysis. *Laryngoscope*. 2010.
125. Dixon JL, Atkins MD, Bohannon WT, al e. Surgical management of carotid body tumors: a 15-year single institution experience employing an interdisciplinary approach. *Baylor University Medical Center Proceedings*2016.
126. Ghali MGZ, Srinivasan VM, Hanna E, al e. Overt and Subclinical Baroreflex Dysfunction After Bilateral Carotid Body Tumor Resection: Pathophysiology, Diagnosis, and Implications for Management. *World of Neurosurgery*2017.
127. Limberg JK, Taylor JL, Mozer MT, al e. Effect of Bilateral Carotid Body Resection on Cardiac Baroreflex Control of Blood Pressure During Hypoglycemia. *American Heart Association*2015.
128. Suarez C, JRodrigo JP, Bodeker CC, al e. Jugular and vagal paragangliomas: Systematic study of management with surgery and radiotherapy. *Wiley Online Librar*. 2012.
129. Kataria T, Bisht SS, Mitra S, al e. Synchronous malignant vagal paraganglioma with contralateral carotid body paraganglioma treated by radiation therapy. *Rare Tumors*. 2010.
130. YR F, XH C, X, Kou. Individualized treatment of bilateral carotid body tumor. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017.
131. Gad A, Sayed A, Elwan H, al e. Carotid Body Tumors: A Review of 25 Years Experience in Diagnosis and Management of 56 Tumors. *Annals of Vascular Diseases*2014.
132. Davila V, Chang J, Stone W, al e. Current surgical management of carotid body tumors. *Journal of Vascular Surgery*2016.

133. Burgess A, Calderon M, Jafif-Cojab M, al e. Bilateral carotid body tumor resection in a female patient. *International Journal of Surgery*2017.
134. KOZAK HH, and UCA AU. Glomus Tumor as a Rare Cause of Dizziness. *Noro Psikiyatri Arsivi*2015.
135. Arya S, Rao V, S. Juvekar AKD, A. K., al e. Carotid Body Tumors: Objective Criteria to Predict the Shamblin Group on MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology*2008.